

ем универсальной диабетической микроангиопатии, происходит нарастание признаков нарушения КТФК. Последняя, как известно, усугубляет течение ретинопатии и соответствующих ей осложнений.

Наши данные перекликаются с мнением ряда авторов [Зелинский Б.А., Гончаров Л.И., Гамарник Л.В. и др., 1981], указывающих, что нарушение или расстройство окислительных процессов может служить доказательством патогенетической роли кислородной недостаточности в возникновении диабетической ангиопатии.

Литература

1. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. Самоконтроль как основа эффективной профилактики осложнений сахарного диабета // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 1999. – № 2. – С. 8-12.
2. Борисюк М.В. Особенности регуляции кислородсвязующих свойств крови в процессе ее циркуляции // Усп. физиол. наук. – 1984. – Т. 15, № 2. – С. 3-26.
3. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. – М.: Медицина, 1989.
4. Зелинский Б.А., Гончаров Л.И., Гамарник Л.В. и др. Напряжение кислорода в тканях и некоторые ферменты нейтрофилов крови у больных сахарным диабетом // Врачебное дело. – 1981. – № 7. – С. 24-27.
5. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина. – 1968.
6. Петрова Т.Р., Вильчинская М.Н. Гомеостаз и микроциркуляция при диабетической ангиопатии // Советская медицина. – 1984. – № 4. – С. 98-101.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ ДЕГРАДАЦИИ ОКСИДА АЗОТА (NO) В ПАТОГЕНЕЗЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Троцкий С.В., Солодков А.П., Семенов В.М., Шебеко В.И.

Государственный медицинский университет, г. Витебск

Оксид азота является важным регулятором уровня артериального давления, клеточного метаболизма и наряду с другими веществами участвует в регуляции апоптоза [8,9]. При патологии, как полагают некоторые авторы, он может проявлять защитные свойства, в частности, угнетать процессы воспаления [10], а также участвовать в развитии адаптивных реакций [9]. В то же время, в условиях гиперпродукции NO - это вещество, помимо протективного действия, вызывает ряд неблагоприятных для организма эффектов: стимулирует свободнорадикальное

окисление, угнетает сократительную активность миокарда, вызывает развитие артериальной гипотензии.

Ключевая роль в механизмах гемодинамических расстройств при септическом шоке принадлежит липополисахариду грам-отрицательных бактерий [11,7]. Одним из важнейших эффектов липополисахарида является образование в клетках различных органов и тканей организма индуцированной изоформы NO-синтазы. Эта изоформа NO-синтазы ответственна за образование значительных количеств NO [4]. Чрезмерно выраженное образование NO при септическом шоке может приводить к стойкой и выраженной артериальной гипотензии и к снижению сократительной функции миокарда.

Согласно современным взглядам, при воспалительном ответе организм человека может испытывать действие как «оксидативного», так и «нитрозативного» стресса [6]. Термин «оксидативный стресс» обычно употребляется для обозначения состояния, при котором нарушается баланс между прооксидантами и антиоксидантами, и в основе которого лежат гиперпродукция активных форм кислорода и (или) снижение эффективности действия клеточных антиоксидантных механизмов. Термин «нитрозативный стресс» введен Stamler J. [5] для обозначения ситуации, при которой происходит гиперпродукция NO и активных форм азота (таких как S-нитрозотиолы, N_2O_3 , пероксинитрит).

Определение содержания продуктов деградации NO в плазме крови широко используется в настоящее время для оценки выраженности продукции NO в организме человека. Динамическая оценка содержания нитрит-/нитрат-ионов, малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови может рассматриваться в качестве одного из важнейших критериев, позволяющих прогнозировать выраженность нарушения гемодинамики при септическом шоке.

Цель исследования – изучить динамику изменения концентрации продуктов деградации оксида азота (нитратов/нитритов), ДК, МДА в плазме крови больных тяжелыми формами сальмонеллеза и шигеллеза.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на базе Витебской областной инфекционной клинической больницы и ЦНИЛ ВГМУ. Обследованы больные тяжелой гастроинтестинальной формой сальмонеллеза (21 пациент) и больные тяжелой колитической формой шигеллеза (10 пациентов). Всего обследован 31 человек: 16 женщин и 15 мужчин в возрасте от 18 до 75 лет. Все находившиеся под наблюдением больные поступали в клинику на второй день после начала заболевания. Контрольную группу составили доноры крови – 21 человек.

Уровень нитратов и нитритов в плазме крови больных и доноров крови определяли фотометрическим методом с применением реакции Грисса [3].

Концентрацию ДК определяли по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов [2], а МДА – модифицированным тестом с тиобарбитуровой кислотой [1].

Всем обследованным больным осуществляли внутривенные инфузии глюкозо-солевых (солевых) растворов с целью дезинтоксикации в течение первых двух дней после поступления в клинику (т.е. 2-й и 3-й дни заболевания). В качестве этиотропной терапии использовали ципрофлоксацин в суточной дозе 1,0 г перорально. Образцы для исследования получали до введения инфузионных растворов.

Результаты и их обсуждение

Среднее пребывание больных тяжелой формой шигеллеза в стационаре составило $7,6 \pm 0,8$, а тяжелой формой сальмонеллеза – $9,9 \pm 0,5$ койко-дней.

В группе больных тяжелой гастроинтестинальной формой сальмонеллеза концентрация нитратов/нитритов во второй день заболевания была существенно выше по сравнению с группой доноров, однако на третий день заболевания она оказалась ниже чем у доноров, а на четвертый день заболевания – стала практически такой же, какой была в первый день (табл.1). Повышение уровня нитратов/нитритов во 2-й и 4-й дни заболевания сочетается с достаточно сильным сосудистым ответом (табл.2). Снижение концентрации нитратов на третий день заболевания можно объяснить гемодилюцией, обусловленной инфузионной терапией.

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в крови больных тяжелой гастроинтестинальной формой сальмонеллеза во второй день заболевания было достоверно ниже по сравнению с донорами, на третий день – статистически достоверно возросло (даже в условиях гемодилюции, обусловленной инфузионной терапией), а на четвертый день – снижалось (табл. 1). Очевидно, такое возрастание концентрации ДК в плазме крови на третий день заболевания может свидетельствовать о более позднем развитии «оксидативного стресса» по сравнению с «нитрозативным» в динамике развития болезни. У больных тяжелой гастроинтестинальной формой сальмонеллеза уровень МДА во второй день заболевания не отличался от такового в группе доноров, к третьему дню – незначительно возрастал, но достоверно снижался на четвертый день заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Показатели нитратов/нитритов, ДК и МДА в плазме крови больных тяжёлой гастроинтестинальной формой сальмонеллёза (шигеллёза) в динамике по дням заболевания

| Группа исследуемых | Показатели | | |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|------------------------|
| | ДК, нМ/г липидов | МДА, нМ/г белка | Нитраты/нитриты, мкМ/л |
| Больные сальмонеллёзом (n=21) | 2 день заболевания | | |
| | 66,79±7,64* | 64,9±17,68 | 29,03±2,38* |
| | 3 день заболевания | | |
| | 118,85±24,68* | 74,70±16,08 | 16,99±3,59* |
| | 4 день заболевания | | |
| | 72,49±13,78* | 31,47±7,33* | 33,38±7,82* |
| Больные шигеллёзом (n=10) | 2 день заболевания | | |
| | 72,96±4,30* | 49,26±10,13* | 21,6±4,87 |
| | 3 день заболевания | | |
| | 56,08±3,29* | 65,62±19,10 | 22,26±5,08 |
| | 4 день заболевания | | |
| | 34,83±6,20* | 49,37±15,58* | 13,30±2,8* |
| Доноры | 83,29 ± 6,27 | 66,82 ± 2,90 | 21,60 ± 1,20 |

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой доноров.

Концентрация нитратов/нитритов в плазме крови больных тяжёлым шигеллёзом во второй и третий дни заболевания достоверно не отличалась от таковой у доноров, а на четвёртый день она статистически достоверно уменьшалась (табл.1).

У больных тяжёлой формой шигеллёза уровень ДК достоверно прогрессивно снижался в течение первых четырёх дней заболевания (табл.1), а содержание МДА или не отличалось от такового в группе доноров, или было достоверно ниже (табл.1).

Такая динамика показателей нитратов/нитритов, ДК, МДА в плазме крови больных тяжёлой колитической формой шигеллёза может свидетельствовать или о малом поступлении эндотоксина в кровь, или о более слабой активации индуцируемой изоформы NO-синтазы при этом заболевании.

Для оценки состояния системы кровообращения у всех пациентов производилось измерение артериального давления и осуществлялся подсчет пульса в динамике. Кроме того, вычисляли шоковый индекс (ШИ) Аллговера - отношение частоты пульса к систолическому давлению (в норме он равен 0,5). Как видно из таблицы 2, самый высокий шоковый индекс был при поступлении больных в клинику; в после-

дующие дни он постепенно снижался, параллельно с улучшением состояния больных.

Таблица 2

Динамика показателей шокового индекса по дням заболевания у больных тяжелым сальмонеллезом и шигеллезом

| Заболевание | Шоковый индекс, (мин x мм рт ст) ⁻¹ | | |
|--------------|--|-------------|-------------|
| | при поступлении | 3 день | 4 день |
| Сальмонеллез | 0,94 ± 0,08 | 0,72 ± 0,03 | 0,71 ± 0,05 |
| Шигеллез | 0,81 ± 0,04 | 0,77 ± 0,04 | 0,68 ± 0,02 |

Таким образом, у пациентов с тяжелой гастроинтестинальной формой сальмонеллёза и тяжёлой колитической формой шигеллеза в первые три дня заболевания имеется существенное нарушение гемодинамики. Нарушение гемодинамики при сальмонеллезе может быть обусловлено гиперпродукцией NO, что подтверждается повышением уровня продуктов деградации указанного вещества. Однако при шигеллезе нарушения гемодинамики патогенетически, вероятно, зависят от действия других механизмов, поскольку в плазме крови таких больных не отмечалось возрастания концентрации нитратов/нитритов по сравнению с концентрацией нитратов/нитритов в крови у доноров.

Процессы свободнорадикального окисления у больных тяжелой гастроинтестинальной формой сальмонеллёза повышены на третий день заболевания, а при тяжелой колитической форме шигеллеза имеют незначительные отклонения от таковых в контрольной группе. Определение показателей, отражающих интенсивность процессов свободнорадикального окисления показало, что развитие этого процесса при тяжелом сальмонеллезе и по времени, и по интенсивности отстает от процесса образования нитратов/нитритов. Таким образом, у больных с тяжелыми формами сальмонеллеза развивается как «оксидативный», так и «нитрозативный» стресс, при этом степень выраженности «нитрозативного» стресса у таких больных выше по сравнению с «оксидативным».

Установление уровня концентрации нитратов/нитритов в плазме крови больных сальмонеллезом в динамике, наряду с оценкой характера нарушений кровообращения, позволяет прогнозировать выраженность гемодинамических расстройств в динамике болезни. Это позволит проводить адекватную патогенетическую терапию и оценивать ее эффективность.

В заключение необходимо отметить, что проведение дальнейших исследований может внести определенный вклад в понимание того, каким образом липополисахарид шигелл и сальмонелл может влиять на системную гемодинамику больных сальмонеллёзом или шигеллезом.

Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. // Лабораторное дело. – 1988. - №11. - С. 41-43.
2. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов.// Лабораторное дело, 1988. - №2. -С.60-64.
3. Солодков А.П., Веремей И.С., Осочук С.С. и др. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях. Инструкция по применению, утв. МЗ РБ № 91-0008 от 19.03.2001.
4. Gomez-Jimenez J.; Salgado A; Mourelle M. e.a. - L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. // Crit.Care Med. 1995. - Feb; №23, V. 2. - P. 253-258.
5. Hausladen A., Stamler J. Nitrosative stress. // Methods Enzymol. – 1999. - V. 300. - P. 389-395.
6. Klatt P., Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress // Eur.J.Biochem. – 2000. – V. 267. - P.4928-4944.
7. Lin P.J.; Chang C.H.; Chang J.P. - Reversal of refractory hypotension in septic shock by inhibitor of nitric oxide synthase //Chest. - 1994 Aug; 106(2). -P. 626-629
8. Malinski T., Mesaros S., Patton S.R., Mesarosova A. Direct measurement of nitric oxide in the cardiovascular system. // Physiol. Res.- 1996.- Vol. 45, № 4.-P. 279-284.
9. Malyshev I.Y.; Manukhina E.B. - Stress, adaptation, and nitric oxide. // Biochemistry Mosc.- 1998. - Jul; 63(7). - P. 840-853
10. Peng H.G., Spiecker M., Liao J.K. Inducible nitric oxide: an autoregulatory feedback inhibitor of vascular inflammation. – J. Immunol. – 1998. - № 161(4). - P.1970-1976.
11. Thiernemann C. Nitric oxide and septic shock. // Gen. Pharmacol.- 1997.-Vol. 29, № 2.- P. 159-166.